

1/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000507106

WPI Acc No: 1966-07648F/ 196800

3 5-disubstd-1 2 4-oxdiazoles

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 1149011	B					196800 . B

Priority Applications (No Type Date): DE F30919 A 19600405; DE 1149011 A  
19600405

Abstract (Basic): DE 1149011 B

(I) R = Ar, COOAlk R1 = Alk, COOAlk, halo-genoalkyl, alkoxyalkyl,  
aryloxyalkyl, acyl, aryl, Me-C(CN)-OAc, heteroaromatic.

React hydroximic acid halide II with nitrile III in presence of  
acid acceptor. II initially loses H-Hal to give the nitrile oxide which  
then condenses with III.

(i) Et<sub>3</sub>N (5c.c.) diss. in Et<sub>2</sub>O (20 c.c) is added dropwise to a  
soln. of benzhydroximic acid chloride (5g.) and methoxy-acetonitrile  
(40c.c.) in Et<sub>2</sub>O (60 c.c.) stirred at -15 deg. After 10 min. the  
mixture is allowed to warm to room temp., washed with water and  
distilled. ]I (R=Ph; R1 = MeO.CH<sub>2</sub>-) comes over at 110 deg./0.01 mm.  
Yield 47%.

Intermediate for prepn. of pharmaceuticals and pest controlling  
agents.

Derwent Class: B00

File Segment: CPI



## AUSLEGESCHRIFT 1149011

F 30919 IV d / 12 p

Ex 9  
in fine

## 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3,5-disubstituierten 1,2,4-Oxdiazolen aus Hydroxamsäurehalogeniden und Nitrilen.

Es ist bereits bekannt, daß man 1,2,4-Oxdiazole aus Amidoximen und Säurehalogeniden (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 18 [1885], S. 1085), aus Amidoximen und Aldehyden unter gleichzeitiger Dehydrierung (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 22 [1889], S. 2412) oder aus Dioximen und Phosphorpentachlorid unter intermediärer Beckmannscher Umlagerung (Gazzetta, 24 [2] [1894], S. 131) herstellen kann.

Gegenüber diesen Methoden zur Herstellung von 1,2,4-Oxdiazolen zeichnet sich das Verfahren gemäß der Erfindung dadurch aus, daß die Umsetzung von Hydroxamsäurehalogeniden mit Nitrilen unter sehr milden Bedingungen direkt zu 1,2,4-Oxdiazolen führt, ohne daß hochreaktive Hilfsstoffe, wie Phosphorpentachlorid oder eine dehydratisierende oder oxydative Nachbehandlung erforderlich sind. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die Bildung des Oxdiazolsystems auch bei niederen Reaktionstemperaturen vorgenommen werden kann und somit auch besonders empfindliche Ausgangsmaterialien verwendet werden können.

Aus Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna, Bd. 14 (1956), S. 80, und Ann. chim. (Rom), Bd. 47 (1957), S. 376 bis 384, ist bekannt, daß man durch Einwirkung von Nitriloxyden auf gewisse aromatische Nitride in geringen Ausbeuten 1,2,4-Oxdiazole erhalten kann. Diese Methode stellt kein technisch brauchbares Verfahren dar, weil neben der Addition des Nitriloxyds an die CN-Dreifachbindung unter Bildung eines 1,2,4-Oxdiazols hauptsächlich Dimerisation des Nitriloxyds zum disubstituierten Furoxan eintritt. Darüber hinaus ist die Handhabung der Nitriloxyde mit Gefahren verbunden, da die exotherme Dimerisation der Nitriloxyde sich zu explosionsartiger Heftigkeit steigern kann.

Es wurde nun gefunden, daß man 3,5-disubstituierte 1,2,4-Oxdiazole der allgemeinen Formel



worin R eine Aryl- oder Carbalkoxygruppe und R' eine Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aryloxy-alkyl-, Carbalkoxy-, Acyl-, Aryl-,  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -cyano-äthyl-Gruppe oder einen heteroaromatischen Rest

Verfahren zur Herstellung von  
3,5-disubstituierten 1,2,4-Oxdiazolen

ANMELDETAG: 5. APRIL 1960  
BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT: 22. MAI 1963

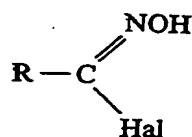
## Anmelder:

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft  
vormals Meister Lucius & Brüning,  
Frankfurt/M., Brüningstr. 45

Dr. Rolf Huisgen  
und Dipl.-Chem. Dr. Wilhelm Mack, München,  
sind als Erfinder genannt worden

## 2

bedeutet, durch Cycloaddition von Nitriloxyden an Nitrile in Gegenwart eines Lösungsmittels in einfacher Weise unter besonders schonenden Bedingungen und in guten Ausbeuten erhält, wenn man bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $85^{\circ}\text{C}$  ein Hydroxamsäurehalogenid der allgemeinen Formel



ein Nitril der allgemeinen Formel  $\text{R}' - \text{CN}$ , worin R und R' die obige Bedeutung haben und Hal ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, und mindestens die zum Hydroxamsäurehalogenid äquivalente Menge eines tertiären Amins oder Alkalicarbonats oder -hydrogencarbonats so umsetzt, daß man entweder das Hydroxamsäurehalogenid oder bzw. und die Base dem Reaktionsgemisch allmählich zufügt.

Das Verfahren gemäß der Erfindung ist insofern überraschend, als nicht zu erwarten war, daß bei Anwendung der erfindungsgemäßen Maßnahmen nicht nur eine im Vergleich zu der bekannten Nitriloxydmethode wesentliche Ausbeutesteigerung erzielt, sondern auch ein präparativer Weg zur Herstellung solcher 1,2,4-Oxdiazole, die nach der genannten Methode nicht zugänglich sind, eröffnet wird.

Tropftrichtern die Lösungen von 5,0 g Benzhydroxamsäurechlorid (32 mMol) und 4,50 ccm Triäthylamin (32 mMol) in je 20 ccm Äther innerhalb 15 Minuten einfließen. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 1 und ergibt 4,90 g Rohaddukt vom Siedepunkt 165°C/0,1 Torr (61% der Theorie). Der Schmelzpunkt liegt nach Umkristallisieren aus Methanol bei 60,5 bis 62°C.



Berechnet ... C 72,00%, H 4,29%, N 11,20%;  
gefunden ... C 71,53%, H 4,13%, N 10,99%.

Die Verbindung gibt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und zeigt im Infrarotspektrum eine Carbonylbande bei 5,95  $\mu$ , aber keine Nitrilschwingung.

### Beispiel 5

#### 3-Phenyl-1,2,4-oxdiazol-3-carbonsäureäthylester

Die Lösung von 2,50 g Benzhydroxamsäurechlorid in 8 ccm Cyanameisensäureäthylester wird nach und nach mit 3,0 ccm Triäthylamin in 5 ccm Äther versetzt. Nach Waschen mit Wasser wird die braune Lösung von Äther und überschüssigem Cyanameisenester durch Destillation befreit. Das bei 185 bis 187°C/10 Torr übergehende Destillat erstarrt kristallin und schmilzt nach Umlösen aus Äthanol bei 53 bis 53,5°C. Die Ausbeute beträgt 2,50 g Reinprodukt entsprechend 71% der Theorie. Ein auf unabhängigem Wege bereitetes Vergleichspräparat erweist sich in Mischschmelzpunkt und Infrarotspektrum als identisch.



Berechnet ... N 12,84%;  
gefunden ... N 12,56%.

### Beispiel 6

#### 3-Phenyl-5-(1-acetoxy-1-cyan-äthyl)-1,2,4-oxdiazol

In ein Gemisch aus 10,0 g Benzhydroxamsäurechlorid in 80 ccm Äther und 20 ccm Acetylcyamid werden bei -20°C 9,0 ccm Triäthylamin zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur liefert die Aufarbeitung durch Destillation bei 55 bis 59°C/0,001 Torr zunächst 1,3 g dimeres Acetylcyanid, das nach Umkristallisieren aus Benzol—Petroläther bei 66 bis 69°C schmilzt. Bei 110 bis 125°C/0,001 Torr geht ein zähes gelbes Öl über, das in Methanol—Wasser 2,6 g Kristalle vom Schmelzbereich 45 bis 55°C liefert (Rohprodukt 16% der Theorie). Nach weiterem Umlösen schmilzt die oben bezeichnete Verbindung bei 58 bis 59°C.



Berechnet ... C 60,70%, H 4,31%, N 16,34%;  
gefunden ... C 60,91%, H 4,56%, N 16,45%.

### Beispiel 7

#### 3-Phenyl-5-chlormethyl-1,2,4-oxdiazol

5,0 g Benzhydroxamsäurechlorid und 15 ccm Chloracetonitril in 50 ccm Äther werden bei -15°C mit 4,5 ccm Triäthylamin versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird vom abgeschiedenen Triäthylaminhydrochlorid abgesaugt und die ätherische Lösung durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Man erhält 5,6 g (91% der Theorie) rohes, kristallin

<sup>10</sup>

<sup>15</sup>

<sup>20</sup>

<sup>25</sup>

<sup>30</sup>

<sup>35</sup>

<sup>40</sup>

<sup>45</sup>

<sup>50</sup>  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \quad (223,2)$

Berechnet ... C 69,95%, H 4,06%, N 18,83%;  
gefunden ... C 70,25%, H 4,05%, N 18,71%.

Das Infrarotspektrum zeigt keine Nitrilbande, aber typische Schwingungen, die den drei aromatischen Kernen der Verbindung zuzuordnen sind. Die Verbindung ist in 2 n-Salzsäure löslich und gibt in Alkohol mit Pikrinsäure ein schwerlösliches gelbes Pikrat, das sich gegen 180°C zersetzt.

<sup>55</sup> Ein analoger Versuch mit 2-Cyanpyridin liefert nach der Hochvakuumdestillation und mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln, die bei 110 bis 111°C schmelzen. Es handelt sich um das entsprechende 3-Phenyl-5-(a-Pyridyl)-1,2,4-oxdiazol.

<sup>60</sup>  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \quad (223,2)$

Berechnet ... C 69,95%, H 4,06%, N 18,83%;  
gefunden ... C 70,41%, H 4,25%, N 18,07%.

erstarrendes 3-Phenyl-5-chlormethyl-1,2,4-oxdiazol vom Siedepunkt 93 bis 95°C/0,005 Torr. Weitere Reinigung durch Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Petroläther liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 38°C.



Berechnet ... C 55,55%, H 3,63%, N 14,40%;  
gefunden ... C 55,43%, H 3,81%, N 14,51%.

### Beispiel 8

#### 3-Carbäthoxy-5-phenyl-1,2,4-oxdiazol

In die Lösung von 5,0 g Triäthylamin in 300 ccm Benzonitril werden unter kräftigem Rühren bei 85° innerhalb 5 Stunden 5,0 g Chlor-oximido-essigester, gelöst in 100 ccm Benzonitril, zugetropft. Nach dem Durchschütteln mit Wasser und Trocknen wird überschüssiges Benzonitril bei 10 Torr über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert und der Rückstand durch fraktionierte Hochvakuumdestillation aufgearbeitet. Nach einem beträchtlichen Vorlauf an Furoxan-dicarbonsäurediäthylester (dimerem Nitriloxid) geht die obengenannte Verbindung bei 110 bis 115°C/0,005 Torr als gelbes, teilweise erstarrendes Öl über. Mehrmalige Kristallisation aus Methanol—Wasser und Cyclohexan—Petroläther liefert schließlich farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 50°C.

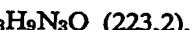


Berechnet ... C 60,55%, H 4,62%, N 12,84%;  
gefunden ... C 60,97%, H 4,84%, N 12,86%.

### Beispiel 9

#### 3-Phenyl-5-( $\beta$ -pyridyl)-1,2,4-oxdiazol

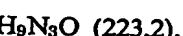
In die gerührte Lösung von 22 g 3-Cyanpyridin und 5,0 ccm Triäthylamin in 40 ccm Äther läßt man innerhalb 2 Stunden die Lösung von 5,0 g Benzhydroxamsäurechlorid in 20 ccm Äther eintropfen. Nach weiteren 30 Minuten wird mit Wasser ausgeschüttelt, die Ätherlösung getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Bei 84°C/11 Torr werden 15,5 g 3-Cyanpyridin durch Destillation zurückgewonnen. Aus dem Rückstand werden gegen 175°C/0,01 Torr 4,0 g (56% der Theorie) einer hellen Kristallmasse vom Schmelzpunkt 110 bis 118°C übergetrieben. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmelzen die farblosen Tafeln bei 118°C.



Berechnet ... C 69,95%, H 4,06%, N 18,83%;  
gefunden ... C 70,25%, H 4,05%, N 18,71%.

Das Infrarotspektrum zeigt keine Nitrilbande, aber typische Schwingungen, die den drei aromatischen Kernen der Verbindung zuzuordnen sind. Die Verbindung ist in 2 n-Salzsäure löslich und gibt in Alkohol mit Pikrinsäure ein schwerlösliches gelbes Pikrat, das sich gegen 180°C zersetzt.

Ein analoger Versuch mit 2-Cyanpyridin liefert nach der Hochvakuumdestillation und mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln, die bei 110 bis 111°C schmelzen. Es handelt sich um das entsprechende 3-Phenyl-5-(a-Pyridyl)-1,2,4-oxdiazol.



Berechnet ... C 69,95%, H 4,06%, N 18,83%;  
gefunden ... C 70,41%, H 4,25%, N 18,07%.